

# Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности

Мария Викторовна Ледахова\*, Светлана Николаевна Насонова, Игорь Витальевич Жиров, Марина Владимировна Андреевская, Роксана Мерабовна Богиева, Татьяна Марковна Ускач, Марина Абдулатиповна Саидова, Валерий Павлович Масенко, Сергей Николаевич Терещенко

Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии. Россия, 121552, Москва, ул. 3-я Черепковская, 15а

**Актуальность.** Инфузия левосимендана может быть использована при лечении пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности (ОДСН) со сниженным сердечным выбросом и признаками выраженного застоя/отека легких.

**Цель.** Изучить влияние левосимендана на функцию почек у пациентов с ОДСН со сниженной систолической функцией.

**Материал и методы.** В проспективное рандомизированное исследование было включено 30 мужчин, госпитализированных с ОДСН (возраст 62,5 [55,8; 69,3] лет) со сниженной систолической функцией (фракция выброса левого желудочка <40%), повышенным уровнем мозгового натрийуретического пептида (BNP > 500 пг/мл) и систолическим артериальным давлением > 125 мм рт. ст. Все пациенты были рандомизированы на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе в дополнение к стандартной терапии пациентам проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин. Вторая группа получала стандартную терапию.

**Результаты.** У пациентов с ОДСН на фоне 24-часовой инфузии левосимендана значительно увеличилась скорость клубочковой фильтрации с 65,4 [45,2; 99,2] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> исходно до 79,0 [66,3; 93,1] мл/мин/1,73м<sup>2</sup> при выписке (p=0,011), значительно снизился уровень креатинина с 103,4 [79,7; 137,3] мкмоль/л исходно до 89,4 [78,4; 100,6] мкмоль/л при выписке (p=0,009), а также значительно снизился уровень мочевины и одновременно улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не выявлено клинически значимого изменения исследуемых параметров.

**Заключение.** Левосимендан оказал положительное действие на функцию почек у пациентов с ОДСН со сниженной систолической функцией.

**Ключевые слова:** левосимендан, острая декомпенсация сердечной недостаточности, скорость клубочковой фильтрации, креатинин.

**Для цитирования:** Ледахова М.В., Насонова С.Н., Жиров И.В., Андреевская М.В., Богиева Р.М., Ускач Т.М., Саидова М.А., Масенко В.П., Терещенко С.Н. Влияние левосимендана на функцию почек при комплексной терапии острой декомпенсации сердечной недостаточности. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии* 2018;14(2):176-183. DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183

## Impact of Levosimendan on Renal Function in Complex Treatment of Acute Decompensated Heart Failure

Maria V. Lediakhova\*, Svetlana N. Nasonova, Igor V. Zhiron, Marina V. Andreevskaya, Roxana M. Bogieva, Tatyana M. Uskach, Marina A. Saidova, Valerii P. Masenko, Sergey N. Tereshchenko

Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology

Tretya Cherepkovskaya ul. 15a, Moscow, 121552 Russia

**Background.** Levosimendan infusion can be used in the treatment of patients with acute decompensated heart failure (ADHF) with a reduction in cardiac output and signs of severe congestion/pulmonary edema.

**Aim.** To study impact of levosimendan on renal function in patients with ADHF with reduced systolic function.

**Material and methods.** The study was a prospective, randomized trial. We enrolled 30 men (age 62.5 [55.8-69.3] years) hospitalized with ADHF with reduced systolic function (left ventricular ejection fraction <40%), increased level of brain natriuretic peptide (BNP > 500 pg/mL) and systolic blood pressure > 125 mmHg. All patients were randomized into 2 groups of 15 people each. In the first group, the patients received an intravenous infusion of levosimendan 0.1 µg/kg/min for 24 hour added to standard therapy. The second group received standard therapy.

**Results.** 24-hour levosimendan infusion significantly increased the glomerular filtration rate levels from 65.4 [45.2-99.2] mL/min/1.73m<sup>2</sup> at baseline to 79.0 [66.3-93.1] mL/min/1.73m<sup>2</sup> at discharge (p=0.011), greatly decreased serum creatinine from 1.17 [0.90-1.55] mg/dL at baseline to 1.01 [0.89-1.14] mg/dL at discharge (p=0.009) and blood urea nitrogen and at the same time improved renal blood flow in patients with ADHF while there were no clinically significant changes in the studied parameters in the standard therapy group.

**Conclusion.** Levosimendan had a positive effect on renal function in patients with ADHF with reduced systolic function.

**Key words:** levosimendan, acute decompensated heart failure, glomerular filtration rate, creatinine.

**For citation:** Lediakhova M.V., Nasonova S.N., Zhiron I.V., Andreevskaya M.V., Bogieva R.M., Uskach T.M., Saidova M.A., Masenko V.P., Tereshchenko S.N. Impact of Levosimendan on Renal Function in Complex Treatment of Acute Decompensated Heart Failure. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology* 2018;14(2):176-183. (In Russ). DOI: 10.20996/1819-6446-2018-14-2-176-183

\*Corresponding Author (Автор, ответственный за переписку): mary06\_90@mail.ru

Received / Поступила: 04.11.2017

Accepted / Принята в печать: 23.11.2017

Острая сердечная недостаточность (ОСН) является одной из наиболее важных медицинских и социально значимых проблем здравоохранения. Риск смерти пациентов с ОСН после выписки из стационара через 3 мес составляет от 10 до 20%, через 6 мес – от 20 до 30% [1]. Одним из факторов неблагоприятного прогноза при острой декомпенсации сердечной недостаточности (ОДСН) является нарушение функции почек. При ОДСН механизм повреждения и дисфункции почек связан с гемодинамическими нарушениями, влиянием гуморальных, гормональных и иммунологически опосредованных факторов. Снижение сердечного выброса приводит к недостаточной перфузии, которая активизирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, что ведет к задержке натрия и жидкости, системной и почечной гипертензии, повреждению эндотелия почечных сосудов и клубочков нефронов. К тому же ангиотензин II и альдостерон обладают фиброзирующим и провоспалительным действием, что еще больше усугубляет повреждение паренхимы почек. Это индуцирует повреждающее воздействие на сердце посредством апоптоза кардиомиоцитов, развитием гипертрофии миокарда и очагового некроза [2].

Первоначальный подход к лечению пациентов с ОДСН включает внутривенное введение диуретиков с добавлением вазодилаторов или инотропных средств. По своим основным фармакодинамическим свойствам левосимендан является положительным инотропным препаратом с вазодилатирующими свойствами (инодилатор) [3]. С одной стороны, он повышает чувствительность тропонина С к кальцию в клетках миокарда [4], не увеличивая содержание последнего внутри клетки, и, следовательно, повышает силу сокращений кардиомиоцитов без влияния на релаксацию. С другой – способствует открытию аденозинтрифосфат- (АТФ) чувствительных калиевых каналов в сарколемме гладкомышечных клеток стенки сосуда. Данные процессы вызывают как артериальную, так и венозную вазодилатацию, а также стимулируют циркуляцию в коронарных артериях [3]. Именно открытие АТФ-чувствительных калиевых каналов в митохондриях [5] лежит в основе защиты кардиомиоцитов [6-8] и потенциально других типов клеток от повреждения, вызванного ишемией/реперфузией [9].

Левосимендан применяется для краткосрочного лечения ОДСН при неэффективности стандартной терапии, а также в случаях, когда необходима инотропная поддержка [10, 11]. Европейским обществом кардиологов рекомендовано применение левосимендана у пациентов с ОСН с существенным снижением сердечного выброса, компрометирующим функцию жизненно важных органов [12].

При использовании левосимендана у пациентов с сердечной недостаточностью наблюдалось улучшение

гемодинамики без значимого повышения потребления кислорода, уменьшение симптомов ОСН, благоприятное действие на уровень нейрогормонов, а также сохранение эффекта на фоне применения бета-адреноблокаторов [13-15].

Целью нашего исследования являлось изучение динамики функционального состояния почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией на фоне инфузии левосимендана.

## Материал и методы

В рандомизированное одноцентровое проспективное исследование было включено 30 пациентов, госпитализированных с диагнозом ОДСН. Диагностика и лечение пациентов проводились в соответствии с существующими стандартами, современными отечественными и зарубежными клиническими рекомендациями [10-12; 16-20].

Критерии включения: фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) <40%, уровень BNP >500 пг/мл и систолическое артериальное давление (САД) >125 мм рт.ст. Критерии исключения: острый коронарный синдром, рестриктивная кардиомиопатия, желудочковая тахикардия типа «пируэт» в анамнезе, нарушения функции почек тяжелой степени [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73м<sup>2</sup>, сывороточный уровень креатинина ≥220 мкмоль/л], тяжелые нарушения функции печени.

Протокол исследования был рассмотрен и одобрен комитетом по вопросам этики в клинической кардиологии НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ НМИЦ кардиологии МЗ РФ. Всеми пациентами было подписано информированное согласие. Пациенты были рандомизированы методом «конвертов» на 2 группы по 15 человек в каждой. В первой группе в дополнение к стандартной терапии проводилась внутривенная 24-часовая инфузия левосимендана в дозе 0,1 мкг/кг/мин; уменьшение дозы до 0,05 мкг/кг/мин, или увеличение до 0,02 мкг/кг/мин производилось, исходя из инструкции к препарату. Вторая группа получала стандартную терапию, указанную в клинических рекомендациях для пациентов данной группы. Во время инфузии левосимендана проводилось мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ), частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), контроль диуреза, тяжести симптомов сердечной недостаточности, а также уровень калия и гемоглобина в крови. Стандартная терапия сердечной недостаточности включала в себя петлевые диуретики, вазодилаторы, инотропные средства, бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (при непереносимости иАПФ), антагонисты

минералокортикоидных рецепторов, антикоагулянтную терапию, и, при наличии показаний – ивабрадин, сердечные гликозиды.

Оценка САД, диастолического АД (ДАД), ЧСС, веса и диуреза производилась исходно, после инфузии и на момент выписки в группе левосимендана, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 ч с момента поступления, и на момент выписки. Дополнительно на 5-й день проводилась оценка динамики веса и диуреза в обеих группах.

Для оценки функционального состояния почек рассчитывали СКФ по формуле Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration formula (CKD-EPI). Определение креатинина, СКФ, мочевины проводилось исходно, после инфузии, и на момент выписки в группе левосимендана, а в группе стандартной терапии исходно, в течение 48 ч с момента поступления, и на момент выписки.

Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось в области дистальных отделов основного ствола почечной артерии на ультразвуковом сканере Voluson E8 Expert (GE Healthcare Austria GmbH & Co OG, Austria) конвексным датчиком с частотой 2-5 мГц и конвексным матричным датчиком с частотой 1-7 мГц в режимах цветового доплеровского картирования и импульсно-волновом. Для определения состояния почечной гемодинамики производилась оценка пиковой систолической ( $V_{ps}$ , см/с), конечной диастолической ( $V_{ed}$ , см/с) скоростей артериального кровотока, определяемых на вершине максимального систолического пика и в конце диастолы, соответственно, индекс резистентности (RI) определялся как отношение разности пиковой систолической и конечной диастолической скоростей кровотока к пиковой систолической скорости кровотока:  $RI = (V_{ps} - V_{ed}) / V_{ps}$ . Дуплексное сканирование почечных артерий проводилось на момент поступления и при выписке.

Статистический анализ материала проводили с использованием статистической программы SPSS Statistic 17. Исследуемые параметры представлены в виде медианы (Me) с указанием 25-го и 75-го перцентилей их распределения. Для сравнения количественных данных использовались непараметрические методы – тест Манна-Уитни (Mann-Whitney U-test) для двух независимых выборок, критерий Вилкоксона (Wilcoxon matched pairs test) для сравнения двух зависимых выборок. Качественные данные представлены в виде абсолютных чисел и относительных частот. Для проверки гипотез о качественных данных применялся критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ). Значимость различий в зависимой выборке считалась после инфузии по сравнению с исходным значением и при выписке по сравнению с исходным значением. Различия считали статистически значимыми при уровне  $p < 0,05$ .

## Результаты

В исследование было включено 30 мужчин с ОДСН со сниженной систолической функцией (ФВЛЖ=25,0%). Средний возраст пациентов составил 62,5 лет. Исходные клинические характеристики были сопоставимы в обеих группах (табл. 1), также пациенты были сопоставимы и по медикаментозной терапии, получаемой в амбулаторном порядке.

Все пациенты в исследовании были разделены на группы по гемодинамическому профилю, т.е. по наличию или отсутствию венозного застоя и признаков гипоперфузии. Как в группе левосимендана, так и в группе стандартной терапии большинство пациентов можно было отнести к группе «влажные-теплые» – по 73,3%. Остальные же пациенты (по 26,7%) относились к группе «влажные-холодные», т.е. имели не только признаки венозного застоя, но признаки гипоперфузии, причем, снижения АД выявлено не было. В обеих группах основной причиной, приведшей к появлению симптомов хронической сердечной недостаточности (ХСН), явилась ишемическая болезнь сердца (ИБС) и перенесенный ранее инфаркт миокарда, 40% в группе левосимендана и 33,3% в группе стандартной терапии перенесли хирургическое лечение ИБС (операцию коронарного шунтирования или эндоваскулярное лечение). Из сопутствующей патологии следует отметить наличие хронической болезни почек (20% в группе левосимендана и 26,7% в группе стандартной терапии), сахарный диабет 2 типа (по 26,7% пациентов в каждой группе; все пациенты находились на таблетированной гипогликемической терапии), анемию (46,7% пациентов в группе левосимендана и 33% в группе стандартной терапии). Все пациенты имели ранее вынесенный диагноз ХСН, медиана частоты госпитализаций на каждого пациента за предшествующий год по причине ОДСН составила 1 госпитализацию в обеих группах.

Все пациенты в исследовании имели нормальный уровень АД. Так, при госпитализации в группе левосимендана уровень САД составил 126,0 мм рт. ст., а уровень ДАД – 80,0 мм рт. ст., в группе на стандартной терапии – 130,0 мм рт. ст. и 80,0 мм рт. ст., соответственно. В группе левосимендана после инфузии отмечалось более выраженное снижение уровня как САД – до 120,0 мм рт. ст. ( $p=0,003$ ), так и ДАД – до 75,0 мм рт. ст. ( $p=0,007$ ) по сравнению с группой стандартной терапии до 128,0 мм рт. ст. ( $p=0,003$ ) и 78,0 мм рт. ст., соответственно ( $p=0,002$ ). На момент выписки в обеих группах уровни САД и ДАД были сопоставимы с исходными уровнями.

Одновременно в группе левосимендана после инфузии отмечалось увеличение ЧСС с 78,0 уд/мин до 84,0 уд/мин ( $p=0,018$ ). В группе стандартной терапии, напротив, отмечалось снижение ЧСС со

**Table 1. Baseline characteristics of patients**

**Таблица 1. Исходная характеристика пациентов**

Параметр	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
Возраст, лет	59,0 [55,0; 69,0]	65,0 [56,0; 71,0]	0,290
Мужской пол, n (%)	15 (100)	15 (100)	1,00
Причина ХСН, n (%)			
- ИБС	10 (66,67)	12 (80)	0,409
- АГ	1 (6,67)	3 (20)	0,283
- ДКМП	4 (26,67)	0	0,100
Тяжесть ХСН, n (%)			
- III ФК ХСН	6 (40)	6 (40)	1,00
- IV ФК ХСН	9 (60)	9 (60)	1,00
Длительность ХСН, лет	3,00 [2,0; 6,0]	3,33 [0,5; 6,0]	0,648
Частота госпитализаций на 1 пациента за предшествующий год по причине декомпенсации ХСН, n	1,0 [0; 2,0]	1,0 [0; 1,0]	0,366
САД, мм рт. ст.	126,0 [125,0; 134,0]	130,0 [125,0; 135,0]	0,561
ДАД, мм рт. ст.	80,0 [70,0; 85,0]	80,0 [75,0; 80,0]	0,463
ЧСС, уд/мин	78,0 [66,0; 90,0]	84,0 [72,0; 90,0]	0,361
Вес, кг	90,3 [79,6; 104,0]	89,6 [81,5; 96,0]	0,330
Диурез, мл/сут	1100,0 [600,0; 1300,0]	1050,0 [750,0; 1200,0]	0,851
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	30,06 [25,25; 34,11]	30,10 [24,24; 32,01]	0,534
ФВЛЖ, %	25,0 [23,0; 26,0]	26,0 [20,0 38,0]	0,234
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	10 (66,67)	12 (80)	0,409
АКШ в анамнезе, n (%)	2 (13,33)	1 (6,67)	0,543
ТБКА со стентированием коронарных артерий в анамнезе, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
Фибрилляция предсердий, n (%)	9 (60)	8 (53,33)	0,713
ИКД, n (%)	1 (6,67)	0	0,309
Имплантированный ЭКС, n (%)	0	1 (6,67)	0,309
Имплантированный СРТ, n (%)	2 (13,33)	1 (6,67)	0,543
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (6,67)	2 (13,33)	0,543
Сахарный диабет 2 тип, n (%)	4 (26,67)	4 (26,67)	1,00
ХБП 1-3 ст., n (%)	3 (20)	4 (26,67)	0,666
Хронические заболевания легких, n (%)	1 (6,67)	3 (20)	0,283
Анемия, n (%)	7 (46,67)	5 (33,33)	0,456
Курение, n (%)	7 (46,67)	5 (33,33)	0,456
Лабораторные показатели			
Креатинин, мкмоль/л	103,4 [79,7; 137,3]	103,8 [85,2; 146,5]	0,481
Мочевина, ммоль/л	8,9 [6,6; 11,5]	8,5 [7,7; 11,5]	0,934
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	65,4 [45,2; 99,2]	64,8 [39,8; 81,6]	0,373
Параметры почечной гемодинамики			
Vps, см/с	45,78 [39,15; 64,09]	51,64 [40,01; 59,44]	0,836
Ved, см/с	7,88 [5,14; 12,27]	9,66 [6,49; 13,44]	0,556
RI	0,83 [0,78; 0,87]	0,80 [0,73; 0,85]	0,182
Данные представлены в виде Me [25%; 75%], если не указано иное			
ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АГ – артериальная гипертензия, ДКМП – дилатационная кардиомиопатия, ФК – функциональный класс, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, ИМТ – индекс массы тела, ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ТБКА – транслюминальная баллонная коронарная ангиопластика, ИКД – имплантированный кардиовертер-дефибриллятор, ЭКС – электрокардиостимулятор, СРТ – устройства сердечной ресинхронизирующей терапии, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХБП – хроническая болезнь почек, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Vps – пиковая систолическая скорость артериального кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость артериального кровотока, RI – индекс резистентности			

**Table 2. Comparative characteristics of patients at discharge**  
**Таблица 2. Сравнительная характеристика пациентов при выписке**

Показатель	Группа 1 (n=15)	Группа 2 (n=15)	p
САД, мм рт. ст.	125,0 [124,0; 132,0]	128,0 [125,0; 132,0]	0,451
ДАД, мм рт. ст.	78,0 [70,0; 82,0]	78,0 [75,0; 80,0]	0,817
ЧСС, уд/мин	64,0 [62,0; 76,0]	66,0 [62,0; 75,0]	0,868
Вес, кг	84,0 [72,6; 97,5]	85,0 [75,0; 88,0]	0,590
Диурез, мл/сут	1500,0 [1300,0; 2100,0]	1400,0 [1150,0; 1870,0]	0,280
Креатинин, мкмоль/л	89,4 [78,4; 100,6]	104,8 [93,2; 122]	0,034
Мочевина, ммоль/л	8,1 [7,0; 8,6]	8,8 [8,0; 11,2]	0,028
СКФ, мл/мин/1,73м <sup>2</sup>	79,0 [66,3; 93,1]	61,8 [52,8; 72,5]	0,024
Vps, см/с	59,69 [53,58; 74,87]	57,58 [49,12; 77,05]	0,930
Ved, см/с	18,31 [13,00; 20,27]	12,44 [10,77; 14,33]	0,021
RI	0,69 [0,68; 0,76]	0,74 [0,74; 0,84]	0,019

Данные представлены в виде Ме [25%; 75%]

САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ЧСС – частота сердечных сокращений, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, Vps – пиковая систолическая скорость артериального кровотока, Ved – конечная диастолическая скорость артериального кровотока, RI – индекс резистентности

84,0 уд/мин до 75,0 уд/мин ( $p=0,001$ ). Однако при сравнении обеих групп на момент выписки статистически значимых различий в изменениях уровней САД, ДАД и ЧСС выявлено не было ( $p>0,05$ ) (табл. 2).

Одновременно с увеличением диуреза в обеих группах отмечалось снижение веса, однако в группе левосимендана эти изменения были более выражены: снижение веса после инфузии с 90,3 кг до 87,4 кг ( $p=0,001$ ), и до 85,7 кг на 5-й день ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой стандартной терапии – с 89,6 кг до 88,7 кг ( $p=0,001$ ), и до 87,7 на 5-й день ( $p=0,001$ ). При сравнении обеих групп на момент выписки вес был сопоставим (табл. 2).

В обеих группах на фоне проводимого лечения удалось достичь клинического улучшения и компенсации явлений ХСН. Тем не менее, влияние на фильтрационную функцию почек было различным.

В группе левосимендана после инфузии и при выписке отмечалось значимое увеличение СКФ по сравнению с исходным уровнем, а в группе стандартной терапии улучшение СКФ не наблюдалось (рис. 1).

Также в группе левосимендана отмечалось значимое снижение уровня креатинина в сыворотке крови – с 103,4 мкмоль/л исходно до 93,0 мкмоль/л после инфузии ( $p=0,005$ ), и до 89,4 мкмоль/л при выписке ( $p=0,009$ ) по сравнению с группой стандартной терапии – с 103,8 мкмоль/л исходно до 104,7 мкмоль/л в течение 48 ч с момента поступления ( $p=0,650$ ), и до 104,8 мкмоль/л при выписке ( $p=0,865$ ) (рис. 2).

Вместе с тем в группе левосимендана отмечалось статистически значимое снижение уровня мочевины в крови – с 8,9 ммоль/л исходно до 7,2 ммоль/л после инфузии ( $p=0,015$ ), и до 8,1 ммоль/л при выписке

( $p=0,036$ ), в группе стандартной терапии отмечалась тенденция к нарастанию уровня мочевины в крови – с 8,5 ммоль/л исходно до 8,7 ммоль/л в течение 48 ч с момента поступления ( $p=0,776$ ), и до 8,8 ммоль/л при выписке ( $p=0,776$ ).

В группе левосимендана отмечалось статистически значимое увеличение конечной диастолической скорости кровотока – с 7,88 см/с до 18,31 см/с ( $p=0,001$ ), а в группе стандартной терапии отмечалась тенденция к увеличению конечной диастолической скорости кровотока – с 9,66 см/с до 12,44 см/с ( $p=0,069$ ), однако статистически значимых изменений достигнуто не было. Увеличение пиковой систолической скорости кровотока наблюдалось в обеих группах, но более значимое увеличение пиковой систолической скорости кровотока отмечалось в группе левосимендана – с 45,78 см/с до 59,69 см/с ( $p=0,026$ ) по сравнению с группой стандартной терапии – с 51,64 см/с до 57,58 см/с ( $p=0,047$ ). Кроме того, в группе левосимендана отмечалось статистически значимое снижение индекса резистентности – с 0,83 до 0,69 ( $p=0,001$ ) по сравнению с группой стандартной терапии – с 0,80 до 0,74 ( $p=0,458$ ).

При сравнении обеих групп на момент выписки отмечались статистически значимые различия ( $p<0,05$ ) в изменениях уровней креатинина, мочевины, СКФ, конечной диастолической скорости кровотока (Ved) и индекса резистентности (RI).

При сравнении обеих групп на момент выписки в изменениях пиковой систолической скорости кровотока (Vps) ( $p=0,930$ ) статистически значимых различий получено не было.

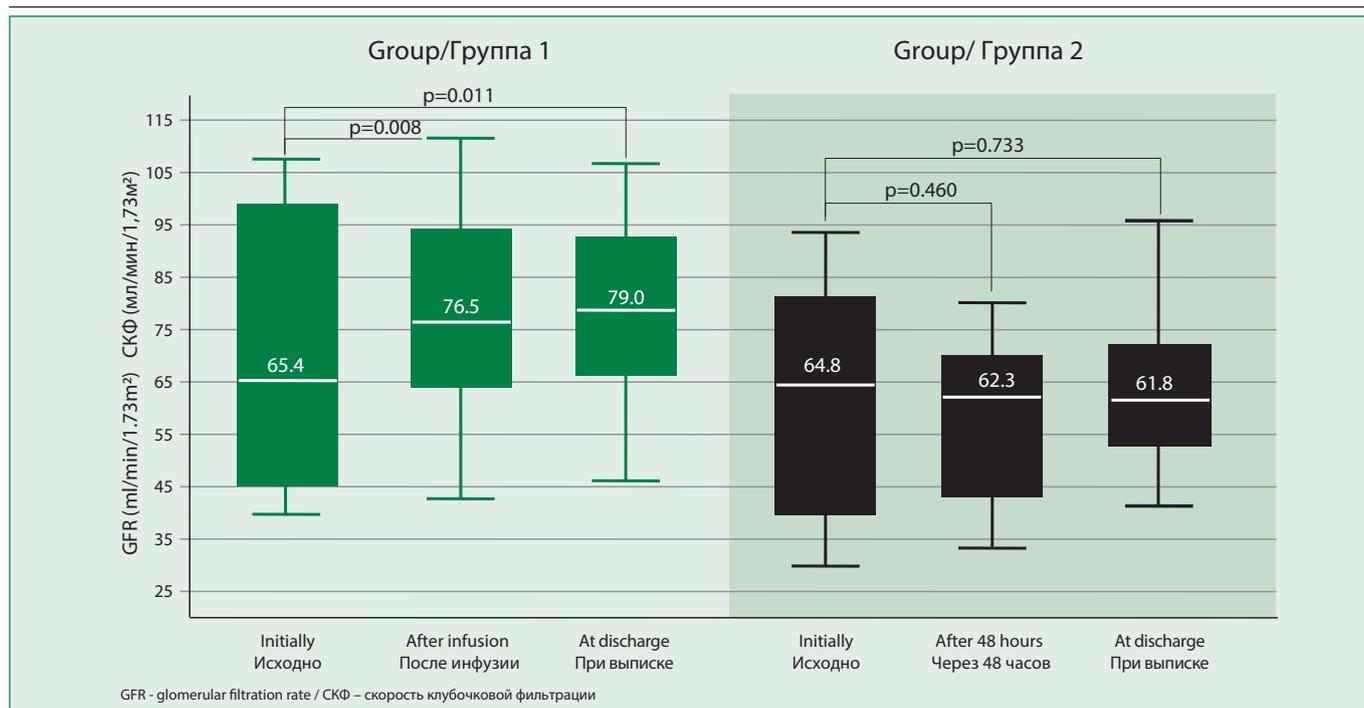


Figure 1. Change of the glomerular filtration rate in the study groups

Рисунок 1. Динамика СКФ в изучаемых группах

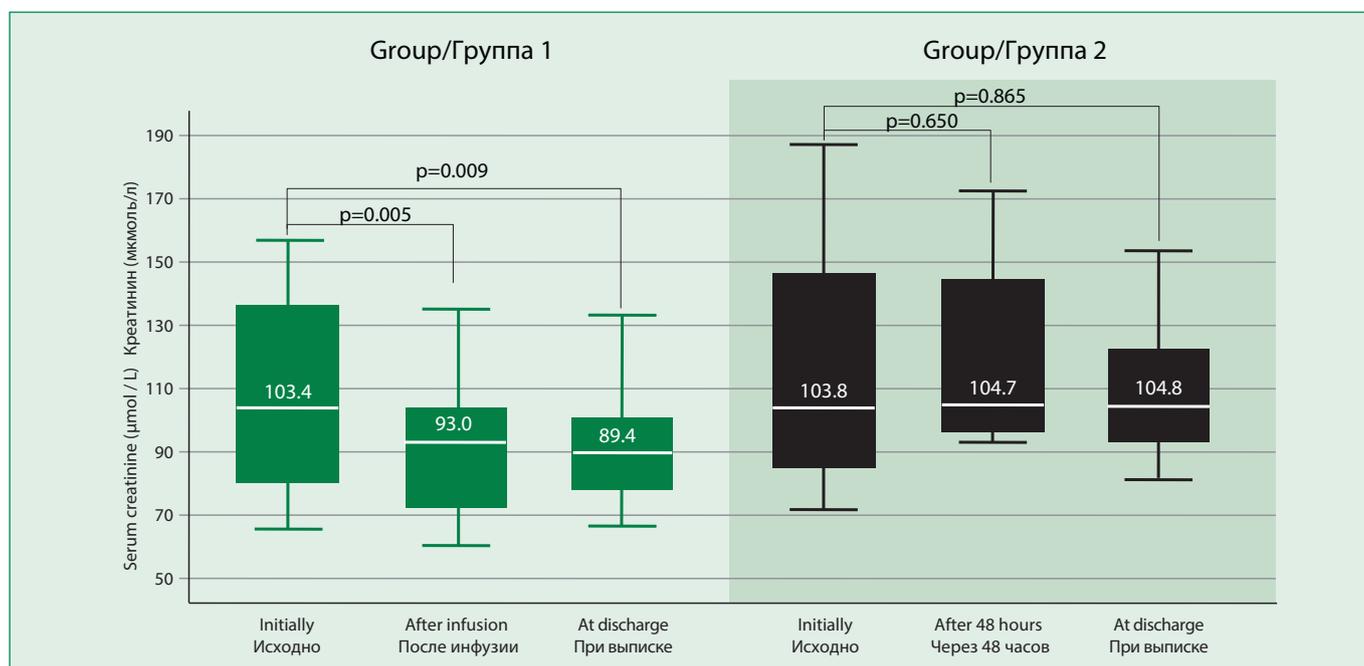


Figure 2. Change in serum creatinine in the study groups

Рисунок 2. Динамика креатинина в изучаемых группах

## Обсуждение

Наше исследование было посвящено оценке влияния левосимендана на функцию почек у пациентов с ОДСН со сниженной систолической функцией.

Благоприятные изменения в почках при введении левосимендана могут проявляться на уровнях как макро-, так и микроциркуляции. Ренальный кровоток зависит от почечного сосудистого сопротивления,

артериального и венозного давления. Повышение центрального венозного давления – важный предиктор снижения СКФ у пациентов с сердечной недостаточностью. Левосимендан улучшает сократительную функцию правого желудочка [21,22] и снижает центральное венозное давление, что ведет к снижению повышенного венозного давления в почке, которое приводит к дисфункции органа вследствие снижения

перфузионного давления и снижения СКФ. Bragadottir и соавт. показали, что левосимендан индуцирует дилатацию прегломерулярной артериолы, что увеличивает почечный кровоток и повышает СКФ [23]. В отличие от левосимендана допамин расширяет и пре- и постгломерулярную артериолы, что увеличивает почечный кровоток, но не повышает СКФ [24].

Помимо воздействия на микроциркуляцию, левосимендан, являясь агонистом калиевых каналов, увеличивает перфузию почек путем вазодилатации. Также он способен устранить сокращение мезангиальных клеток, стимулированное ангиотензином-2, увеличивая площадь поверхности капилляров клубочка [25].

Наши данные показывают, что на фоне 24-часовой инфузии левосимендана у пациентов с ОДСН значительно увеличилась СКФ, значительно снизились уровни креатинина и мочевины, и улучшился почечный кровоток, в то время как в группе стандартной терапии не удалось достичь заметных результатов. Аналогичные результаты были продемонстрированы в ряде исследований: так, в многоцентровом рандомизированном исследовании LIDO отмечалось значительное снижение уровня креатинина, увеличение СКФ при лечении левосименданом, в отличие от добутамина [26]. Yilmaz и соавт. показали, что левосимендан по сравнению с добутином более эффективно повышал уровень СКФ в течение 72 ч у пациентов с ОДСН [9]. Нои и соавт. отмечали, что 24-часовая инфузия левосимендана по сравнению с плацебо увеличивала СКФ в течение 14 дней после инфузии у пациентов с ОДСН [27]. Также Zorlu и соавт. продемонстрировали, что левосимендан улучшал функцию почек (креатинин и СКФ) у пациентов с ОДСН с дисфункцией почек [28]. Rafouli-Stergiou и соавт. отмечали, что у пациентов с ОДСН с дисфункцией почек левосимендан снизил частоту развития внутригоспитального ухудшения почечной функции [29]. Fedele и соавт. показали, что ренопротективный эффект левосимендана в условиях ОДСН обусловлен увеличением почечного кровотока за счет вазодилатации почечных артерий, что подтверждалось внутрисосудистой доплерографией почечных артерий [5].

В нашем исследовании наблюдалось, что в группе левосимендана после инфузии отмечалось более значимое снижение уровней САД – с 126,0 мм рт. ст. до 120,0 мм рт. ст. ( $p=0,003$ ), и ДАД – с 80,0 до 75,0 мм рт. ст. ( $p=0,007$ ) по сравнению с группой стандартной терапии. Одновременно в группе левосимендана после инфузии отмечалось увеличение ЧСС с 78,0 уд/мин до 84,0 уд/мин ( $p=0,018$ ). При сравнении обеих групп на момент выписки статистически значимых различий в изменениях уровней САД, ДАД и ЧСС выявлено не было ( $p>0,05$ ). Подобная динамика была отмечена и в двух многоцентровых проспективных рандомизированных двойных слепых исследованиях REVIVE I и REVIVE II, в которых проводилось сравнение эффективности и безопасности левосимендана и плацебо. В исследованиях REVIVE I и REVIVE II на фоне инфузии левосимендана отмечалось значительное снижение САД и ДАД (в REVIVE II – на 4 и 6 мм рт. ст., соответственно, по сравнению с плацебо), которое исчезало через 12 ч после прекращения инфузии. Во время 24-часовой инфузии левосимендана одновременно увеличилась ЧСС (в REVIVE II – до 8 уд/мин), и этот эффект сохранялся до 5 сут [13].

В настоящее время продолжается рандомизированное исследование применения левосимендана у пациентов с тяжелой сердечной недостаточностью с нарушением почечной функции (ELDORADO, NCT02133105), которое, как ожидается, позволит более полно объяснить влияние левосимендана на функцию почек.

Наше исследование не лишено недостатков, связанных как с дизайном, так и со статистической мощностью. Однако полученные нами результаты свидетельствуют, что суточная инфузия левосимендана улучшает функцию почек у пациентов с острой декомпенсацией сердечной недостаточности со сниженной систолической функцией.

**Конфликт интересов.** Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

**Disclosures.** All authors have not disclosed potential conflicts of interest regarding the content of this paper.

## References / Литература

1. Tereschenko S.N., Zhirov I.V., Nasonov a.S.N., et al. Acute Decompensated Heart Failure: What We Know in 2016. *Лечебное Дело*. 2016;2:4-13. (In Russ.) [Терещенко С.Н., Жиров И.В., Насонова С.Н., и др. Острая декомпенсация сердечной недостаточности: состояние проблемы на 2016 г. *Лечебное Дело*. 2016;2:4-13].
2. Vatutin N.T., Taradin G.G., Kolesnikov V. S., et al. Cardiorenal syndrome in intensive care. *Russian HeartFailureJournal*. 2016;17(1):47-55. (In Russ.) [Ватутин Н. Т., Тарадин Г. Г., Колесников В. С., Тараторина А. А., Зинкович М. И. Кардиоренальный синдром в интенсивной терапии. *Журнал Сердечная Недостаточность*. 2016;94(1):47-56]. doi: 10.18087/rhfj.2016.1.2130.
3. Pollesello P, Papp Z, Papp JG. Calcium sensitizers: what have we learned over the last 25 years? *Int J Cardiol*. 2016;203:543-8. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.10.240.
4. Pathak A, Lebrin M, Vaccaro A et al. Pharmacology of levosimendan: inotropic, vasodilatory and cardioprotective effects. *J Clin Pharm Ther*. 2013;38:341-9. doi: 10.1111/jcpt.12067.
5. Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper. *Int J Cardiol*. 2016;222:303-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
6. Caimmi PP, Molinari C. Intracoronary levosimendan prevents myocardial ischemic damages and activates survival signaling through ATP-sensitive potassium channel and nitric oxide. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2011;39:59-67. doi: 10.1016/j.ejcts.2010.11.044.
7. Louhelainen M, Vahtola E, Kaheinen P, et al. Effects of levosimendan on cardiac remodeling and cardiomyocyte apoptosis in hypertensive Dahl/Rapp rats. *Br J Pharmacol*. 2007;150(7):851-61. doi:10.1038/sj.bjp.0707157.
8. Pollesello P, Papp Z. The cardioprotective effects of levosimendan: preclinical and clinical evidence. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2007;50:257-63. doi: 10.1097/FJC.0b013e3180986230.

9. Yilmaz MB, Yalta K, Yontar C, et al. Levosimendan improves renal function in patients with acute decompensated heart failure: comparison with dobutamine. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2007;21:431-5. doi:10.1007/s10557-007-6066-7.
10. Clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic and acute heart failure. *Kardiologicheskij Vestnik.* 2016;2:3-33. (In Russ.) [Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности. *Кардиологический Вестник.* 2016;2:3-33].
11. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 2). *Emergency Cardiology.* 2017;13(1):34-59. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 2). *Неотложная Кардиология.* 2017;13(1):34-59].
12. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975. doi:10.1002/ehfj.592.
13. Packer M, Colucci W, Fisher L et al. REVIVE Heart Failure Study Group. Effect of levosimendan on the short-term clinical course of patients with acutely decompensated heart failure. *JACC: Heart Failure.* 2013;1:103-111. doi: 10.1016/j.jchf.2012.12.004.
14. Lilleberg J, Laine M, Palkama T et al. Duration of the haemodynamic action of a 24-h infusion of levosimendan in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:75-82. doi: 10.1016/j.ejheart.2006.04.012.
15. Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, et al. Levosimendan vs. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on betablockers in SURVIVE. *Eur J Heart Fail.* 2009;11:304-311. doi: 10.1093/eurjhf/hfn045.
16. National clinical guidelines (OSSN, RKO, RNMOT) on diagnostics and treatment of chronic heart failure (4th edition). *Russian Heart Failure Journal.* 2013;81(7):379-472. (In Russ.) [Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). *Журнал Сердечная недостаточность.* 2013;81(7):379-472].
17. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):147-239. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.019.
18. Recommendations on pre-hospital and early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine. *European Journal of Heart Failure.* 2015;17(6):544-58. doi: 10.1002/ehfj.289.
19. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 1). *Emergency Cardiology.* 2016;12(4):33-61. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 1). *Неотложная Кардиология.* 2016;12(4):33-61].
20. A clinical guideline for management of patients with acute heart failure at pre-hospital and hospital stages of care delivery (part 3). *Emergency Cardiology.* 2017;14(2):43-64. (In Russ.) [Рекомендации по ведению пациентов с острой сердечной недостаточностью на догоспитальном и госпитальном этапах оказания медицинской помощи (часть 3). *Неотложная Кардиология.* 2017;14(2):43-64].
21. Poelzl G, Zwick RH, Grander W, et al. Safety and effectiveness of levosimendan in patients with predominant right heart failure. *Herz.* 2008;33:368-373. doi: 10.1007/s00059-008-3051-2.
22. Russ MA, Prondzinsky R, Carter JM, et al. Right ventricular function in myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: improvement with levosimendan. *Crit Care Med.* 2009;37:3017-23. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181b0314a.
23. Bragadottir G, Redfors B, Ricksten SE. Effects of levosimendan on glomerular filtration rate, renal blood flow, and renal oxygenation after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized placebo-controlled study. *Crit Care Med.* 2013;41(10):2328-35. doi: 10.1097/CCM.0b013e31828e946a.
24. Yilmaz MB, Grossini E, Silva Cardoso JC, et al. Renal effects of levosimendan: a consensus report. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013;27(6):581-90. doi: 10.1007/s10557-013-6485-6.
25. Zager RA, Johnson AC, Lund S, et al. Levosimendan protects against experimental endotoxemic acute renal failure. *AJP-Renal Physiol.* 2006;290(6):1453-62. doi:10.1152/ajprenal.00485.2005.
26. Follath F, Cleland JG, Just H, et al. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomized double-blind trial. *Lancet.* 2002;360:196-202. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09455-2.
27. Hou ZQ, Sun ZX, Su CY, Tan H et al. Shang Effect of levosimendan on estimated glomerular filtration rate in hospitalized patients with decompensated heart failure and renal dysfunction. *Cardiovasc Ther.* 2013;31:108-114. doi: 10.1111/1755-5922.12001.
28. Zorlu A, Yucel H, Yontar OC, et al. Effect of levosimendan in patients with severe systolic heart failure and worsening renal function. *Arq Bras Cardiol.* 2012;98:537-43. doi: 10.1590/S0066-782X2012005000048.
29. Rafouli-Stergiou P, Parissis JT, Farmakis D et al. Effects of levosimendan on markers of kidney function in patients with acutely decompensated heart failure and renal impairment. *J Cardiovasc Med (Hagerstown).* 2015;1-3. doi: 10.2459/JCM.0000000000000244.

*About the Authors:*

**Maria V. Lediakhova** – MD, Postgraduate Student, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Svetlana N. Nasonova** – MD, PhD, Senior Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Igor V. Zhiron** – MD, PhD, Leading Researcher, Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Marina V. Andreevskaya** – MD, PhD, Junior Researcher, Department of Ultrasound Research Methods, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Roxana M. Bogieva** – MD, PhD, Doctor, Department of Ultrasound Diagnostics, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Tatyana M. Uskach** – MD, PhD, Head of 8th Cardiology Department, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Marina A. Saidova** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Ultrasound Research Methods, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Valerii P. Masenko** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Neurohumoral and Immunological Research, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov, National Medical Research Center of Cardiology  
**Sergey N. Tereshchenko** – MD, PhD, Professor, Head of Department of Myocardial Diseases and Heart Failure, Institute of Cardiology named after A.L. Myasnikov; First Deputy General Director, National Medical Research Center of Cardiology

*Сведения об авторах:*

**Ледяхова Мария Викторовна** – аспирант, отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Насонова Светлана Николаевна** – к.м.н., с.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Жилов Игорь Витальевич** – д.м.н., в.н.с., отдел заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Андреевская Марина Владимировна** – к.м.н., м.н.с., отдел ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Богиева Роксана Мерабовна** – к.м.н., врач, отделение ультразвуковой диагностики, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Ускач Татьяна Марковна** – д.м.н., зав. 8-м кардиологическим отделением, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Сайдова Марина Абдулатиповна** – д.м.н., профессор, руководитель отдела ультразвуковых методов исследования, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Масенко Валерий Павлович** – д.м.н., профессор, руководитель отдела нейрогуморальных и иммунологических исследований, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии  
**Терещенко Сергей Николаевич** – д.м.н., профессор, первый заместитель Генерального директора НМИЦ кардиологии; руководитель отдела заболеваний миокарда и сердечной недостаточности, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова, НМИЦ кардиологии